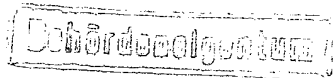


⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 C 175/00

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 25 05 869 A1

①1

# Offenlegungsschrift 25 05 869

②1

Aktenzeichen:

P 25 05 869.9-42

②2

Anmeldetag:

12. 2. 75

④3

Offenlegungstag:

26. 8. 76

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung:

Verfahren zur Herstellung von symmetrischen Carotinoiden

⑦1

Anmelder:

BASF AG, 6700 Ludwigshafen

⑦2

Erfinder:

Schulz, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr., 6830 Schwetzingen;  
Paust, Joachim, Dipl.-Chem. Dr., 6701 Neuhofen;  
Schneider, Joachim U., Dipl.-Chem. Dr., 6700 Ludwigshafen

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

DT 25 05 869 A1

Unser Zeichen: O.Z. 31 145 D/ISO

6700 Ludwigshafen, den 6.2.1975

Verfahren zur Herstellung von symmetrischen Carotinoiden

Es gibt zahlreiche Synthesen für die Herstellung von Carotinoiden, wobei u. a. dem  $\beta$ -Carotin ein besonderes Interesse entgegengebracht wird. Die bekannten Verfahren befriedigen nicht immer, insbesondere hinsichtlich der Ausbeuten, der erforderlichen Ausgangsverbindungen, die teilweise schwierig herzustellen sind und hinsichtlich der einzuhaltenden aufwendigen Reaktionsbedingungen, wie Ausschluß von Wasser und Sauerstoff oder der Einhaltung tiefer Temperaturen.

In der deutschen Patentschrift 1 068 709 wird ein Verfahren zur Herstellung von  $\beta$ -Carotin nach dem Syntheseprinzip  $C_{20} + C_{20}$  aus Axerophthylphosphoniumsalz und Vitamin A-Aldehyd in einer Wittig-Reaktion in einem möglichst wasserfreien Lösungsmittel und im Stickstoffstrom unter Ausschluß vom Sauerstoff der Luft beschrieben. Nachteilig bei diesem Verfahren ist u. a., daß der chemisch sehr empfindliche und technisch nicht einfach herstellbare Vitamin A-Aldehyd als Ausgangsmaterial verwendet wird.

H. J. Bestmann und O. Kratzer haben in den Chemischen Berichten, Jahrg. 96, Seiten 1899 ff. (1963) beschrieben, daß man Phosphinalkylene, die aus den Phosphoniumsalzen unter den Bedingungen der Wittig-Reaktion hergestellt werden, durch Einwirkung von Sauerstoff unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid und Bildung einer Doppelbindung dimerisieren kann. Die Anwendung dieser Reaktion zur Herstellung von  $\beta$ -Carotin aus Triphenylphosphinaxerophthylen wird in der DT-PS 1 148 542 beschrieben und führt nur in 35 %iger Rohausbeute zu Carotin. Auch in einer Literaturstelle in Liebigs Annalen der Chemie, Band 721, Seiten 34 ff. (1969) wird bestätigt, daß bei der Anwendung dieser Dimerisierung mit Sauerstoff oder Luft für die Herstellung von  $\beta$ -Carotin oder Carotinoiden unbefriedigende Ausbeuten erzielt werden. Von D. B. Denney wird in J. Org. Chem. 28, Seite 778 ff. (1963) beschrie-

675/74  
12/75

609835/0833

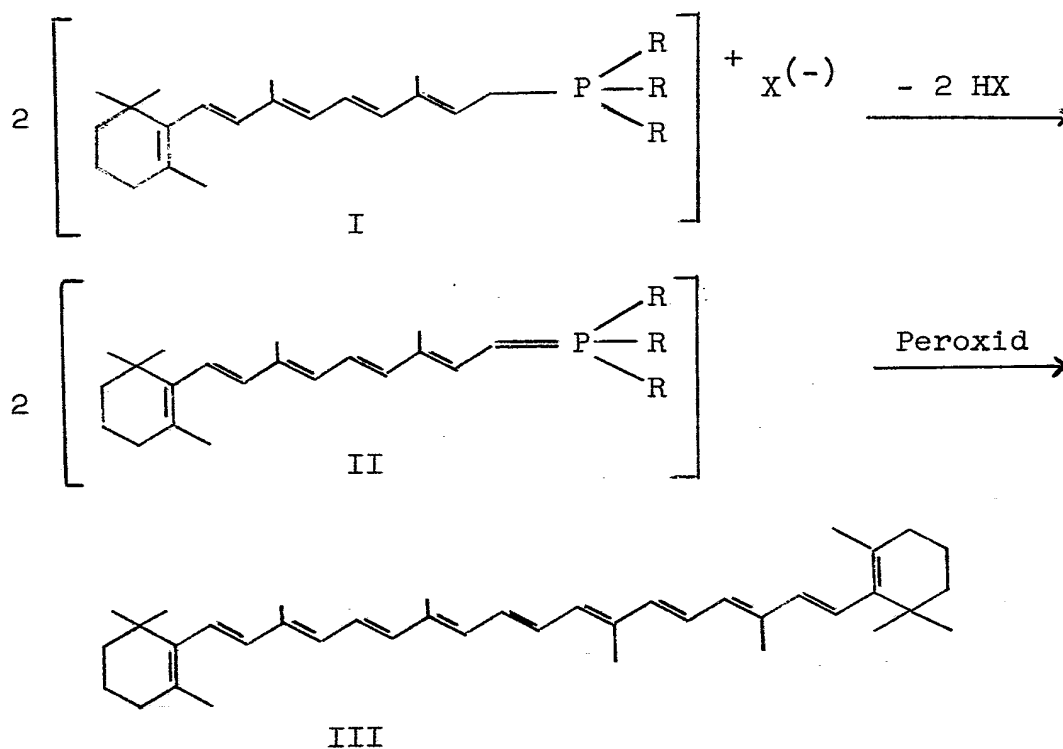
- 2 -

ORIGINAL INSPECTED

ben, daß man Acylmethylenphosphorane mit Peressigsäure unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid und unter Bildung einer Doppelbindung dimerisieren kann. Phosphorane, die in  $\beta$ -Stellung zum Phosphoratom keine Carbonylgruppe aufweisen, wie Triphenylbenzylidenphosphoran, konnten von Denney mit Peressigsäure nicht dimerisiert werden.

Es wurde ein Verfahren zur Herstellung von symmetrischen Carotinoiden aus den Molekülhälften gefunden, bei dem man die Phosphoniumsalze der Molekülhälften in einem Lösungsmittel durch Zusatz von einem Peroxid und von einer Base unter Ausbildung einer Doppelbindung dimerisiert.

Die erfindungsgemäße Reaktion läßt sich schematisch am Beispiel des  $\beta$ -Carotins wie folgt wiedergeben:



Der Reaktionsmechanismus ist im einzelnen noch ungeklärt. Es wird jedoch angenommen, daß die Reaktion über Phosphoran- bzw. Ylid-Zwischenstufen, wie sie von der Wittig-Reaktion her bekannt sind, verläuft.

In dem Formelschema steht R für gleiche oder verschiedene aromatische Reste, insbesondere für Phenyl,  $X^{\ominus}$  steht für den Rest einer anorganischen oder organischen starken Säure, wie Hydrogensulfat, Halogenid, insbesondere Chlorid, Bromid oder Jodid, Bortetrafluorat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat. Natürlich kommen auch andere Säurereste, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, in Betracht.

Die Phosphoniumsalze für die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren zu synthetisierenden symmetrischen Carotinoide sind bekannte Verbindungen oder sie können beispielsweise aus den entsprechenden Alkoholen oder Estern nach in der Literatur beschriebenen Verfahren, beispielsweise gemäß DT-PS 1 068 709, DT-PS 1 158 505 oder gemäß Angaben nach Houben-Weyl, Band XII/1, Seiten 79 ff. (Verlag G. Thieme Stuttgart (1963)), erhalten werden.

Die bevorzugt verwendeten Phosphoniumsalze sind Triarylphosphoniumsalze, insbesondere die Triphenylphosphoniumsalze, wobei als bevorzugte Anionen Hydrogensulfat und Halogenide, insbesondere Chlorid und Bromid, in Betracht kommen.

Symmetrische Carotinoide im Rahmen dieser Erfindung sind Kohlenwasserstoffe (Carotine) und ihre oxidierten Derivate (Xanthophylle), die aus 8 Isoprenoideinheiten so aufgebaut sind, daß die Anordnung der Isoprenoideinheiten in der Mitte des Moleküls entgegengesetzt verläuft, so daß die beiden zentralen Methylgruppen in 16 Position und die verbleibenden nicht endständigen Methylgruppen in 15 Position zueinander stehen. Im Zentrum eines Carotinoids liegt eine Kette von konjugierten Doppelbindungen vor. Alle Carotinoide lassen sich formal von der offenkettigen Struktur des Lycopins ( $C_{40}H_{56}$ ) ableiten, und zwar beispielsweise durch Cyclisierungen, wie die Bildung von Cyclohexyl- und Cyclopentylringen, durch Dehydrierungen, wie die Bildung von Acetylenbindungen und aromatischen Ringen, durch Hydrierungen, wie Hydrierungen von Doppelbindungen, durch Oxidationsreaktionen, wie Bildung von Alkoholen, Aldehyden, Ketonen oder Säuren und den entsprechenden Derivaten, beispielsweise verätherten und veresterten Alkoholen, Acetalen, Ketalen oder Säureestern, durch Umlagerungen, wie der Bildung von aroma-

tischen Ringen oder durch Abbaureaktionen zu Carotinoiden mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, die beispielsweise Aldehyd- oder Säureestergruppen im Molekül als Endgruppen enthalten. Selbstverständlich können die genannten Reaktionen nebeneinander oder nacheinander erfolgen.

Abgebaute Verbindungen gelten solange als Carotinoide, wie die beiden zentralen Methylgruppen erhalten bleiben (vgl. O. Isler, Carotenoids, S. 852 ff., Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart 1971).

Insbesondere betrifft das erfindungsgemäße Verfahren die Herstellung von Carotinoiden mit 10 bis 40 Kohlenstoffatomen im Isoprenoidgerüst, bevorzugt Carotinoidverbindungen mit 20 bis 40 Kohlenstoffatomen. Die Carotinoidverbindungen zeichnen sich durch eine Anzahl konjugierter Doppelbindungen aus. In der Regel sind 3 bis 11, bevorzugt 7 bis 11 Doppelbindungen enthalten. Gegebenenfalls können davon zwei Doppelbindungen als Dreifachbindungen ausgebildet sein.

Beispiele für Phosphoniumsalze von Molekülhälften sind:  
Axerophthylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von  $\beta$ -Carotin,

3,7,11,15-Tetramethyl-hexadeca-2,4,6,8,10,14-hexaen-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von Lycopin,  
5-(2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-1'-yl-1')-3-methyl-pentadien-2,4-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von 1,10-Bis-(2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-1'-yl-1')-3,8-dimethyl-deca-1,3,5,7,9-pentaen.

Weiterhin können beispielsweise genannt werden:

9-[2',6',6'-Trimethylcyclohexen-1'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,6,8-nonatrien-4-in-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von 11,11'-Didehydro- $\beta$ -Carotin, 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadeca-2,4,6,8,10-pentaen-1-yl-triphenylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von 1,2,1',2'-Tetrahydrolycopin,  
9-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-1'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumhydrogensul-

fat für die Herstellung von Diacetoxyzeaxanthin, das nach Abspaltung der Acetylgruppen Zeaxanthin gibt, 9-[2',6',6'-Trimethyl-3'-acetoxy-cyclohexen-1'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von Diacetoxyisozeaxanthin, das nach Abspaltung der Acetylgruppen Isozeaxanthin gibt, 9-[2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-1'-on-3'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Canthaxanthin, 9-[2',6',6'-Trimethyl-4'-acetoxy-cyclohexen-1'-on-3'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Diacetoxyastaxanthin, das nach Abspaltung der Acetylgruppen Astaxanthin gibt, 9-[2',5',5'-Trimethyl-cyclopenten-1'-dion-3',4'-yl-1']-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Violerythrin, 9-[2',3',4'-Trimethylphenyl-1'-]-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumhydrogensulfat für die Herstellung von Renierapurpurin, 12-Carbäthoxy-3,7,11-trimethyl-dodeka-2,4,6,8,10-pentaen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von 4,4'-Diapocarotin-4,4'-disäure-diäthylester, 10-Methoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6,8-decatetraen-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Methylbixin, 8,8-Dimethoxy-3,7-dimethyl-2,4,6-octatrien-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Crocetin-bis-dimethylacetal, aus dem man durch Hydrolyse Crocetindialdehyd erhält, 8-Äthoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-octatrien-1-yl-triphenylphosphoniumbromid für die Herstellung von Crocetindiäthylester, 4,4-Dimethoxy-3-methyl-2-buten-1-yl-triphenylphosphoniumchlorid für die Herstellung von 2,7-Dimethyl-2,4,6-trien-1,8-bis-dimethylacetal, aus dem man durch Hydrolyse 2,7-Dimethyl-2,4,6-trien-1,8-dialdehyd erhält.

Die Umsetzung findet zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel statt. Als Lösungsmittel können ein- oder mehrwertige niedere Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Isobutanol, Glykol, Glycerin, chlorierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Petroläther, Hexan, Heptan, Benzol, Toluol, cyclische aliphatische Kohlenwasserstoffe,

wie Cyclohexan, geradkettige und cyclische Säureamide niederer aliphatischer Carbonsäuren, wie Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan oder Wasser oder Mischungen der genannten Lösungsmittel, insbesondere Mischungen mit Wasser, verwendet werden. Die Lösungsmittelgemische können auch zweiphasig sein, wenn dies beispielsweise durch die Löslichkeit des verwendeten Lösungsmittels in Wasser bedingt ist.

Das bevorzugte Lösungsmittel ist Wasser.

Beispiele für <sup>zweiphasige</sup> Lösungsmittelgemische sind Benzol-Wasser, Methylenchlorid-Wasser, Chloroform-Wasser, Heptan-Wasser. Gegebenenfalls kann bei zweiphasigen Lösungsmittelgemischen die wäßrige Phase vor allem aus der zugesetzten wäßrigen Peroxid-Lösung bestehen.

Als Peroxide werden Wasserstoffperoxid oder dessen anorganischen oder organischen Derivate verwendet.

Wasserstoffperoxid kommt insbesondere in Form von 3- bis 50-gewichtsprozentigen wäßrigen Lösungen in Betracht.

Zweckmäßige anorganische Peroxide sind beispielsweise Alkaliperoxide, wie Dinatriumperoxid, Percarbonate, wie Natriumpercarbonat, Perborate, wie Natriumperborat; weiterhin können auch Salze der Peroxodischwefelsäure verwendet werden. Bei Verwendung von Alkaliperoxiden kann sich gegebenenfalls die Zugabe von weiteren Basen erübrigen.

Zweckmäßige organische Peroxide sind beispielsweise Alkylhydroperoxide, wie Cumolhydroperoxid, tert.-Butylhydroperoxid, 1,4-Diisopropyl-benzoldihydroperoxid, Pinanhydroperoxid, Dialkylperoxide, wie Dicumolperoxid, Di-tert.-butylperoxid, Diacylperoxid, wie Dibenzoylperoxid, Dilauroylperoxid oder Perester, wie tert.-Butylperoctoat.

Die Peroxide werden in der Regel im Verhältnis zum verwendeten Phosphoniumsalz in molarer oder überschüssiger Menge verwendet.

Zweckmäßigerweise werden Mengen von 1 bis 3 Mol verwendet; aber auch ein größerer Überschuß stört die Reaktion nicht. Gegebenenfalls kann von Vorteil sein, das Peroxid in einem geringen Überschuß zu verwenden, insbesondere wenn ein organisches Lösungsmittel verwendet wird, in dem das Carotinoid in Lösung bleibt. Das bevorzugte Peroxid ist Wasserstoffperoxid in Form von 30- bis 50-gewichtsprozentigen wäßrigen Lösungen.

Weiterhin seien als besonders zweckmäßige Peroxide beispielsweise genannt Dinatriumperoxid, Natriumpercarbonat, Natriumperborat, tert.-Butylhydroperoxid, Cumolhydroperoxid oder Dibenzoylperoxid.

Als Basen, die als Protonenakzeptoren dienen, werden zweckmäßigerweise Ammoniak, Alkalicarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Alkali- und Erdalkalihydroxide, wie Natronlauge, Kalilauge, Bariumhydroxid, Alkalialkoholate, wie Natrium- oder Kaliummethyllat, Natrium- oder Kaliumäthyllat, Alkaliamide, wie Natrium- und Kaliumamid und organische Amine, wie Diäthylamin, Triäthylamin, Tributylamin, verwendet.

Im allgemeinen wird im Verhältnis zum vorliegenden Phosphoniumsalz eine mindestens äquivalente Menge Base oder ein Überschuß bis zu 200 % verwendet. Auch ein größerer Basenüberschuß stört die Reaktion nicht.

Bei der Verwendung von Wasser oder wäßrigen Lösungsmittelgemischen gehören zu den bevorzugten Basen Natriumcarbonat, das fest oder zweckmäßig in Form von 5- bis 15-gewichtsprozentigen wäßrigen Lösungen und Ammoniak, der gasförmig in das Gemisch eingeleitet werden kann oder zweckmäßig in Form seiner 10 bis 30 %igen wäßrigen Lösungen verwendet wird.

Bei der Verwendung von nichtwäßrigen Lösungsmitteln werden gasförmiger Ammoniak oder die oben genannten organischen Amine, Alkalialkoholate und -amide als Basen bevorzugt.

Der Temperaturbereich der Umsetzung kann in weiten Grenzen von

-50 bis +100°C schwanken. Dabei sind Temperaturen von -20 bis +60°C bevorzugt und Temperaturen von 0 bis 30°C besonders bevorzugt.

In der Regel wird das erfindungsgemäße Verfahren so durchgeführt, daß man das Phosponiumsals in dem verwendeten Lösungsmittel, z. B. Isopropanol, Methylenchlorid, Heptan oder Wasser, suspendiert oder löst. Anschließend wird das Gemisch, insbesondere bei Verwendung von organischen Lösungsmitteln, bevorzugt auf eine Temperatur von -20 bis 0°C und bei Verwendung von Wasser bevorzugt auf eine Temperatur von 0 bis +60°C eingestellt.

Man gibt das Peroxid, beispielsweise 30-gewichtsprozentige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung oder das organische Peroxid, beispielsweise Dibenzoylperoxid oder Cumolhydroperoxid, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel gelöst, zu. Danach wird die Base zugegeben.

Gegebenenfalls können das Peroxid und die Base gleichzeitig zum Phosponiumsals zugegeben werden. Es ist aber auch möglich, daß man zunächst die angenommene Ylid-Zwischenstufe herstellt und anschließend das Peroxid zusetzt.

Bei Verwendung von Natriumcarbonat werden vorteilhafterweise 5- bis 15-gewichtsprozentige wäßrige Lösungen verwendet. Bei Verwendung von Ammoniak werden zweckmäßig 1 bis 5 Äquivalente Ammoniak, bevorzugt 2 bis 4 Äquivalente Ammoniak, verwendet.

Für die erfindungsgemäße Reaktion in wäßriger Lösung ist ein pH-Wert erforderlich, der die verwendeten Phosponiumsals in die angenommene reaktionsfähige Ylid-Zwischenstufe überführt.

Die Dimerisierungsreaktion ist in der Regel nach mehrstündigem Rühren bis zu 12 Stunden beendet, wobei sich ein Niederschlag aus dem im allgemeinen schwer löslichen symmetrischen Carotinoid und Triphenylphosphinoxid bildet, wenn in Wasser gearbeitet wird. Zur Aufarbeitung wird im allgemeinen der Niederschlag abgesaugt, vom Phosphinoxid beispielsweise durch Behandeln mit Alkohol ab-

getrennt und das zurückbleibende symmetrische Carotinoid in einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder umgefällt. In einigen Fällen kann sich sogar Umkristallisieren oder Umfällen des Carotinoids erübrigen.

Beim Arbeiten in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid oder Isopropanol, kann das Reaktionsgemisch bei der Aufarbeitung in Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Heptan oder Toluol, in der Weise verteilt werden, daß das Carotinoid in der mit Wasser nicht mischbaren Phase verbleibt und anorganische Salze und Triphenylphosphinoxid in der wäßrigen Phase verbleiben. Durch Waschen der mit Wasser nicht mischbaren Phase, beispielsweise mit 50 bis 80 %igem wäßrigem Methanol oder 50 bis 80 %igem wäßrigem Dimethylformamid, läßt sich weiteres Triphenylphosphinoxid aus der mit Wasser nicht mischbaren Phase entfernen. Durch Einengen der gereinigten mit Wasser nicht mischbaren Phase erhält man das Carotinoid durch Kristallisation oder man fällt es durch Behandeln mit Lösungsmitteln, in denen das Carotinoid nicht oder wenig löslich ist, aus.

Beim Arbeiten in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Heptan oder Toluol, kann man das Reaktionsgemisch ähnlich aufarbeiten, indem man das Gemisch mit Wasser und/oder z. B. mit 50 bis 80 %igem wäßrigem Methanol oder 50 bis 80 %igem wäßrigem Dimethylformamid <sup>wäscht</sup>, so daß das Carotinoid in der mit Wasser nicht mischbaren Phase verbleibt und anorganische Salze und Triphenylphosphinoxid in die wäßrige Phase übergehen und dann wie <sup>oben</sup> beschrieben weiter arbeitet.

Gegebenenfalls kann eine Isomerisierung zur gewünschten all-trans-Form des Carotinoids in an sich üblicher Weise durchgeführt werden, falls diese gewünscht oder erforderlich ist. Im Falle von  $\beta$ -Carotin kann eine solche Isomerisierung beispielsweise durch mehrstündiges Erhitzen einer  $\beta$ -Carotinsuspension in aliphatischen Kohlenwasserstoffen, wie z. B. in Heptan, durchgeführt werden.

Durch die Erfindung wird ein neues, technisch außerordentlich vorteilhaftes Verfahren für die Herstellung von symmetrischen Carotinoiden geschaffen. Es war keineswegs zu erwarten, daß die empfindlichen ungesättigten Ausgangsverbindungen und Endprodukte in Gegenwart von Peroxiden keine Nebenreaktionen eingehen. Der besondere und überraschende Vorteil liegt u. a. darin, daß das Verfahren in Wasser oder in wasserhaltigen Lösungen durchgeführt werden kann, während beispielsweise für die bekannten Verfahren der Umsetzung von Phosphoniumsalzen nach der Wittig-Reaktion Wasser im allgemeinen schädlich ist. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß das erhaltene symmetrische Carotinoid sehr rein und in feinkristalliner Form sowie in sehr hohen Ausbeuten, bis zu 90 %, anfällt, insbesondere wenn man in Wasser arbeitet. Bei einer technischen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann man sogar die Endmutterlaugen der Vitamin A-Synthese, die einen hohen Anteil an cis-Isomeren enthalten, als Ausgangsmaterial für das Axerophthylphosphoniumsalz für die Herstellung von  $\beta$ -Carotin verwenden. Die Möglichkeit, daß die Phosphoniumsalze in wäßriger Lösung zur Reaktion gebracht werden können, schafft eine außerordentlich vorteilhafte Möglichkeit der Entfernung von Nebenprodukten, die bei der Herstellung entstanden sind oder die im Ausgangsprodukt vorhanden waren, indem man die wäßrige oder die wäßrig-alkoholische Lösung oder Suspension der Phosphoniumsalze mit einem in Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Heptan, extrahiert. Die wäßrige Lösung oder Suspension kann dann im allgemeinen sofort weiter umgesetzt werden.

Dadurch können beispielsweise die Endlaugen der Vitamin A-Synthese technisch nutzbar gemacht werden, die sonst nur zum Teil durch langwierige und kostspielige Verfahren zu all-trans-Vitamin A aufgearbeitet werden können.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Carotinoide können als Pharmazeutika, als Zusatzstoffe für Futtermittel und als Farbstoffe für Lebensmittel und Kosmetika verwendet werden.

Beispiel 1

63 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 30 ml Isopropanol suspendiert und unter Rühren auf  $-5$  bis  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 20 ml 30-gewichtsprozentiges wäßriges Wasserstoffperoxid zugegeben, und danach wird innerhalb einer Stunde 0,3 Mol Ammoniak eingeleitet. Zur Beendigung der Reaktion wird die Mischung drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung werden 200 ml 10 %ige Schwefelsäure zugetropft. Das auskristallisierte  $\beta$ -Carotin wird zusammen mit dem ausgefallenen Ammoniumsulfat und Triphenylphosphinoxid abgesaugt. Es wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Danach wird Methanol zugetropft und das auskristallisierte  $\beta$ -Carotin abgesaugt. Ausbeute: 12 g = 45 %  $\beta$ -Carotin vom Schmelzpunkt  $178^{\circ}\text{C}$ .

Beispiel 2

63 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 300 ml Methylenchlorid gegeben. Man läßt auf  $-5$  bis  $-10^{\circ}\text{C}$  abkühlen und gibt 30 ml 30-gewichtsprozentiges Wasserstoffperoxid zu. Danach wird innerhalb einer Stunde 0,4 Mol Ammoniak eingeleitet. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen und mit Methanol das  $\beta$ -Carotin ausgefällt. Ausbeute: 7,5 g  $\beta$ -Carotin = 28 %.

Beispiel 3

200 ml Isopropanol werden auf  $-10$  bis  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und anschließend wird 0,4 Mol Ammoniak eingeleitet. Man tropft eine Mischung von 63 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat in 300 ml Isopropanol, 20 ml Wasser und 10 ml 30-gewichtsprozentigem Wasserstoffperoxid zu. Nach etwa 30 Minuten werden 200 ml Heptan zugegeben, der überschüssige Ammoniak wird im Vakuum abgezogen, und anschließend wird mit 50 ml 10 %iger Schwefelsäure angesäuert und 150 ml Wasser zugegeben. Das in Heptan suspendierte  $\beta$ -Carotin wird nach dem Abtrennen der wäßrigen Phase mit Wasser und mit wäßrigem Methanol mehrmals gewaschen. Die Heptan-

phase wird eingeeengt und das  $\beta$ -Carotin in 50 ml Methanol suspendiert und abgesaugt. Ausbeute: 6,5 g  $\beta$ -Carotin = 24,2 %.

#### Beispiel 4

32 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden zu 200 ml Wasser zugegeben. Es wird auf 0 bis +5°C abgekühlt, und nach dem Zusatz von 5 ml 30-gewichtsprozentiger wäßriger Wasserstoffperoxidlösung werden 100 ml 10 %ige Natriumcarbonatlösung zugetropft. Danach wird drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 200 ml Essigester zugegeben, mit Wasser gewaschen, schwach sauer gestellt und wieder neutral gewaschen. Die anfallende Essigesterlösung wird mit ca. 300 ml Methanol versetzt, und das ausgefallene  $\beta$ -Carotin wird abgesaugt. Ausbeute: 9,5 g = 71 %.

#### Beispiel 5

32 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 200 ml Methylenchlorid gelöst, 5,5 g Dibenzoylperoxid werden in fester Form zugegeben und bei -15°C wird 0,15 Mol Ammoniak eingeleitet. Es wird drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser neutral gewaschen, eingeeengt und aus dem Rückstand das  $\beta$ -Carotin mit Äthanol kristallisiert. Ausbeute: 1,5 g  $\beta$ -Carotin = 11,2 %.

#### Beispiel 6

32 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 200 ml Wasser gelöst, man kühlt auf 0 bis + 5°C, fügt 5 ml 30-gewichtsprozentiges Wasserstoffperoxid zu und tropft anschließend 100 ml 10 %ige Natriumcarbonatlösung langsam zu. Der ausgefallene Niederschlag, bestehend aus Triphenylphosphinoxid und  $\beta$ -Carotin, wird abgesaugt, mehrmals mit warmem Wasser gewaschen und in 200 ml Methanol suspendiert und erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das reine  $\beta$ -Carotin abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausbeute: 12,8 g; das entspricht 95 %, berechnet auf das eingesetzte Phosphoniumsalz.

$\lambda$  max: 450, 478 nm in Hexan  
 $E_1^1 = 2410$  bei 450 nm.

#### Beispiel 7

Aus Pseudojonon wird durch Umsetzen mit Natriumacetylid in flüssigem Ammoniak und nachfolgender Hydrierung der Dreifachbindung 3,7,11-Trimethyl-dodeca-1,4,6,10-tetraen-3-ol gemäß DT-PS 1 115 238 hergestellt. In bekannter Weise wird gemäß DT-PS 1 068 710 daraus mit Triphenylphosphin und Schwefelsäure das Phosphoniumhydrogensulfat hergestellt. Dieses Phosphoniumsalz wird mit  $\beta$ -Formylcrotylacetat nach DT-PS 1 068 710 zum 1-Acetoxy-3,7,11,15-tetramethyl-hexadeca-2,4,6,8,10,14-hexaen umgesetzt. Aus diesem Ester wird gemäß der DT-PS 1 068 709 mit Triphenylphosphin und Schwefelsäure kristallines 3,7,11,15-Tetramethylhexadeca-2,4,6,8,10,14-hexaen-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat hergestellt. Schmelzpunkt 150 bis 155°C.

8 g dieses Triphenylphosphoniumhydrogensulfats werden in 70 ml Wasser gelöst; man gibt 30 ml 30-gewichtsprozentiges Wasserstoffperoxid zu und tropft anschließend 10-gewichtsprozentige wäßrige Natriumcarbonatlösung unter Rühren zu. Es erfolgt ein Temperaturanstieg bis auf +30°C. Es werden drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid und das Lycopin werden abgesaugt und mit warmem Wasser gewaschen. Der Rückstand wird in Äthanol suspendiert und bei Raumtemperatur gerührt und abgesaugt. Das Kristallisat wird mit Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 1,5 g = 42 % Lycopin.

$\lambda$  max: 501, 470, 441, 294 in Hexan

#### Beispiel 8

Aus 32,8 g Vitamin A-acetat wird in bekannter Weise gemäß der DT-PS 1 068 709 Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat hergestellt. Das erhaltene Phosphoniumsalz wird in 500 ml Wasser gelöst. Anschließend werden 100 ml 30-gewichtsprozentige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Dann werden bei 20 bis 25°C 200 ml 10-gewichtsprozentige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu-

getropft und bei Raumtemperatur weitere drei Stunden gerührt. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und mehrmals mit warmem Wasser von 50 bis 60°C gewaschen, um den Niederschlag salzfrei zu erhalten. Das  $\beta$ -Carotin und Triphenylphosphinoxid werden in 200 ml Methanol suspendiert und unter Rühren erwärmt. Nach dem Erkalten wird das reine  $\beta$ -Carotin abgesaugt. Ausbeute: 16 g = 70 %, bezogen auf eingesetztes Vitamin A-acetat.

$\lambda$  max: 450, 478 nm in Hexan

$E_1^1 = 2400$  bei 450 nm

$E_1^1 = 320$  bei 335 nm

### Beispiel 9

33 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 600 ml Wasser gegeben. Bei 5°C werden 25 ml 30-gewichtsprozentige wäßrige Wasserstoffperoxidlösung zugegeben. Unter Rühren wird eine Lösung von 6,7 g Natriumhydroxid in 90 ml Wasser zugegetropft. Es werden 12 Stunden gerührt. Nach dem Absaugen des Niederschlags werden mit Methanol 2,8 g  $\beta$ -Carotin, das sind 21 % Ausbeute, gewonnen.

### Beispiel 10

29 g 5-[-2',6',6'-Trimethyl-cyclohexen-1'-yl-1'-]-3-methyl-pentadien-2,4-yl-1-triphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 200 ml Wasser gelöst und auf 0 bis 5°C abgekühlt und mit 30 ml 30-gewichtsprozentigem wäßrigem Wasserstoffperoxid versetzt. Dann werden 100 ml 10-gewichtsprozentige wäßrige Natriumcarbonatlösung innerhalb einer halben Stunde zugegeben. Es wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Wasser vom Niederschlag abdekantiert, 200 ml Heptan und 200 ml Methanol werden zugegeben und, nachdem alles in Lösung gegangen ist, wird die phosphinoxidhaltige Unterphase abgetrennt und nach Zusatz von 50 ml Wasser zweimal mit 100 ml Heptan extrahiert. Die vereinigten Heptanlösungen werden mit einer Mischung aus 60 Volumenteilen Methanol und 40 Volumenteilen Wasser extrahiert. Aus der Heptanlösung erhält man 5 g 1,10-Bis-[2',6',6'-trimethyl-cyclohexen-1'-yl-1']-3,8-dimethyl-decapentaen-1,3,5,7,9. Ausbeu-

te 50 %, bezogen auf eingesetztes Phosphoniumsalz.

$\lambda$  max: 374 nm in Hexan

Fp 136 bis 141°C

#### Beispiel 11

32 g Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden zu 300 ml Wasser zugegeben. Es wird auf 5 bis 10°C abgekühlt und eine Suspension von 22 g Natriumpercarbonat in 300 ml Wasser zugetropft. Nach 12 Stunden Rühren wird aufgearbeitet wie in Beispiel 6 beschrieben. Ausbeute: 10 g  $\beta$ -Carotin; das sind 75 %, bezogen auf das eingesetzte Phosphoniumsalz.

$\lambda$  max: 450

$E_1^1 = 2300$  in Hexan

#### Beispiel 12

65,6 g Vitamin A-Acetat werden in 65 ml Heptan gelöst. Diese Lösung wird gemäß DT-PS 1 158 505 zu einer Lösung von 52,5 g Triphenylphosphin und 7,6 g Chlorwasserstoff in 130 ml Heptan und 170 ml Isopropanol zugetropft und bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Es wird mit 200 ml Wasser versetzt, die Heptanphase abgetrennt und die wäßrige Phase mit 200 ml Heptan viermal extrahiert. Dann werden weitere 340 ml Wasser zugegeben, auf 5°C abgekühlt und mit 100 ml 30-gewichtsprozentigem Wasserstoffperoxid versetzt. Unter Rühren werden in einer halben Stunde 400 ml einer 10-gewichtsprozentigen Natriumcarbonatlösung zugetropft. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene <sup>Triphenyl</sup>phosphinoxid und  $\beta$ -Carotin werden abgesaugt, mit Methanol, dann mit Wasser von 70°C gewaschen. Das so erhaltene  $\beta$ -Carotin wird in 200 ml Methanol suspendiert, eine viertel Stunde am Rückfluß erhitzt, abgekühlt und abgesaugt. Ausbeute: 10,4 g, das sind 19 %, bezogen auf eingesetztes Vitamin A-Acetat.

$\lambda$  max: 450 nm

$E_1^1 = 2110$  in Hexan

- 26 -  
 16  
Beispiel 13

62,8 g (0,1 Mol) Axerophthyltriphenylphosphoniumhydrogensulfat werden in 300 ml Isopropanol auf  $-15^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 18,2 g technischer Cumolhydroperoxid-Lösung, entsprechend 0,09 Mol reinem Cumolhydroperoxid, versetzt. Dann werden bei  $-15^{\circ}\text{C}$  innerhalb einer Stunde 0,3 Mol Ammoniak in die Reaktionsmischung eingeleitet. Nach dem Aufwärmen bis auf  $0^{\circ}\text{C}$  wird die Mischung noch eine halbe Stunde bei  $30^{\circ}\text{C}$  gerührt und dann mit 100 ml Heptan und 200 ml Wasser versetzt. Man trennt die wäßrige Unterphase ab und wäscht die Heptanphase, die das  $\beta$ -Carotin zum größten Teil in suspendierter Form enthält, einmal mit 250 ml Wasser und zweimal mit je 250 ml 60 %iger Methanol/Wassermischung. Aus der Heptanphase werden restliches Wasser und Methanol azeotrop abdestilliert. Aus der abgekühlten Suspension werden nach Filtration 15,8 g (65,5 %) all-trans- $\beta$ -Carotin erhalten.

$E_1^1 = 2480$  in Cyclohexan

$\lambda_{\text{max}}$ : 455 nm

Beispiel 14

5,35 g (10 mMol) 8-Äthoxycarbonyl-3,7-dimethyl-2,4,6-octatrien-1-yl-triphenylphosphoniumbromid werden in 50 ml Isopropanol aufgerührt und bei  $-10^{\circ}\text{C}$  mit 2,0 g einer technischen Cumolhydroperoxidlösung, entsprechend 10 mMol reinem Cumolhydroperoxid, versetzt. Man leitet bei  $-10^{\circ}\text{C}$  innerhalb von einer halben Stunde 50 mMol Ammoniak ein und läßt dann die Reaktionsmischung bis auf Raumtemperatur aufwärmen. Nachdem man noch eine halbe Stunde bei  $30^{\circ}\text{C}$  rührt, wird die Mischung in 100 ml Toluol aufgenommen und mit 50 ml Wasser gewaschen. Die Toluolphase wird noch zweimal mit 60 %igem wäßrigem Dimethylformamid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und schließlich an 100 g Kieselgel mit Essigsäureäthylester chromatographiert und mit dem gleichen Lösungsmittel eluiert. Aus dem eingeeengten Eluat erhält man 1,08 g (56 %) Crocetindiäthylester.

$\lambda_{\text{max}}$ : 412, 434, 462 nm in Chloroform

$E_1^1 = 2100$  bei 412 nm

$E_1^1 = 3250$  bei 434 nm

$E_1^1 = 3090$  bei 462 nm

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von symmetrischen Carotinoiden aus den Molekülhälften, dadurch gekennzeichnet, daß man die Phosphoniumsalze der Molekülhälften in einem Lösungsmittel durch Zusatz eines Peroxids und einer Base unter Ausbildung einer Doppelbindung dimerisiert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Wasser oder ein wasserhaltiges Lösungsmittelgemisch verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Peroxid eine wäßrige Lösung von Wasserstoffperoxid verwendet.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Peroxid Natriumpercarbonat, Natriumperborat oder Dinatriumperoxid verwendet.
5. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Peroxid Cumolhydroperoxid oder tert.-Butylhydroperoxid verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Ammoniak oder ein Alkalicarbonat verwendet.

BASF Aktiengesellschaft

D